200141－005

＊2012年２月改訂（第４版）
＊＊2009年１月改訂（第３版）

体外診断用医薬品
［届出番号　13A2X00197218105］

ご使用に際しては、本添付文書をよくお読みください。

フェニトインキット
（分類コード番号：30402000）

ナノピア® TDM フェニトイン

全般的な注意

1．本品は、体外診断用医薬品ですので、それ以外の目的には使用できません。
2．測定結果に基づく臨床判断は、臨床症状や他の検査結果などと合わせて担当医師が総合的に判断してください。
3．この添付文書に記載された使用方法に従って使用してください。記載された使用方法及び使用目的以外での使用については、測定値の信頼性を保証しかねます。
4．試薬が誤って目や口に入った場合には、水で十分に洗い流す等の応急処置を行い、必要があれば医師の手当て等を受けてください。
5．各種自動分析装置でのご使用にあたっては、必ず測定装置の添付文書及び取扱説明書をよくお読みください。なお、別途、各機種別のパラメーターを用意しておりますので、必要な場合には弊社までご連絡ください。
6．本品を使用する際は精度管理を実施し、精度が確保されていることを確認してください。
7．PHT抗体液①は、HBs抗原陰性、HIV抗体（AIDSウイルス抗体）陰性、HCV抗体陰性を確認したヒト由来成分を含んでおりますが、使用の際には感染の危険性のあるものとして、検体と同様に十分注意の上お取扱いください。

形状・構造等（キットの構成）

構成試薬名　　成分
PHT抗体液①：抗フェニトインマウスモノクローナル抗体
PHTラテックス試液②：フェニトイン感作ラテックス

使用目的

血清又は血漿中のフェニトイン濃度の測定

フェニトイン（ジフェニルヒダントイン）は、てんかん治療薬の一つであり、特に大発作（大部分は運動性）、皮質焦点性発作、側頭葉てんかんの抗痙攣薬として最も幅広く処方されています[1)]。フェニトインは、一般的に経口剤として使用され、小腸においてほぼ完全に（85～95％）吸収されます[2)]。循環血中のフェニトインの約87～94％が血漿蛋白に結合していますが、薬理学的に不活性型であり、非結合型（遊離型）フェニトインが薬理学的な活性を有します。他剤との併用や合併症を伴う場合は、遊離型フェニトインの濃度が上昇し、毒性の発現を引き起こします。70～80％のフェニトインは、肝臓で水酸基が付加され、不活性型の代謝物、5-ヒドロキシフェニル-5-フェニルヒダントイン（HPPH）に代謝されます[3)]。HPPHの90％がグルクロン酸と抱合したパラヒドロキシフェニルヒダントインとして尿中に排泄され、約５％が抱合されないで排泄されます。

治療有効濃度範囲が狭いこと及び薬物吸収、代謝、クリアランスに大きな個人差があることから、血中のフェニトイン濃度をモニタリングすることは、治療におけるフェニトインの用量調節に必要不可欠です[1),4),5)]。フェニトインの毒性は用量依存的であり、主に中枢神経系に影響を及ぼします。主な毒性症状として、眼振、運動失調、眠気、複視、視覚障害、そして痙攣さえも起きます。中枢神経系以外の毒性として、長期のフェニトイン治療によって、歯肉増殖、貧血、骨軟化症が起こることがあります。また、必ずしも用量依存的でない毒性として、発疹、リンパ腺症、肝炎、血液関連疾患、全身性エリテマトーデス等が報告されています。

フェニトインの血中濃度をモニタリングすることは、毒性症状の発現を避けて最良の治療効果を得ることができる用量の調節に有用な手段です。

測定原理

１．測定原理

検体に一定量の抗フェニトイン抗体を加えて反応させると、検体中のフェニトイン量に応じて抗フェニトイン抗体が消費されます。これにフェニトイン感作ラテックスを加えると未反応の抗フェニトイン抗体が反応して凝集を生じます。
この凝集度合は検体中のフェニトイン濃度に依存しますので、凝集度合を吸光度変化量として測定することにより、検体中のフェニトイン濃度を求めることができます。

検体（フェニトイン）＋抗フェニトイン抗体
⟶ 抗原抗体反応

未反応抗フェニトイン抗体＋フェニトイン感作ラテックス
⟶ 抗原抗体反応による凝集

２．特長

１）特異性の高いモノクローナル抗体を使用し、高感度で精度良く測定できます。
２）試薬は液状で調製不要です。
３）各種自動分析装置への適用が可能です。

操作上の注意＊＊

１．測定試料の性質、採取法

１）測定試料
血清又は血漿（ヘパリン血漿、EDTA血漿、クエン酸血漿）が使用できます。
２）測定試料の保存について
血清（漿）分離後、当日中に測定できない場合は次のように保存し、凍結融解の繰り返しは避けてください。なお、測定に際しては、検体を室内温度（15～30℃）に戻してから測定してください。
7日間以内に測定する場合　　2～8℃
4ヵ月間以内に測定する場合　　－20℃以下
３）採血管の分離剤等が測定値に影響を与える場合がありますので、注意してください[8)]。
４）検体中の不溶物を除去してからサンプリング操作を行ってください。

2．妨害物質

1）遊離型ビリルビン20mg/dLまで、抱合型ビリルビン20mg/dLまで、ヘモグロビン500mg/dLまで、アスコルビン酸50mg/dLまで、ホルマジン濁度数2,500度まで、イントラリポス５％まで、リウマチ因子450U/Lまで測定値に影響はありません。

2）マウス抗体を使用しているため、ヒト抗マウス抗体が検体中にある場合は正の影響がありますので、他の方法で再測定してください。

3）交差反応性

フェニトインの類似物質及び各種の薬物の交差反応性を、次の表にまとめました。

対象物質	試験濃度（μg/mL）	交差反応性（%）
5-(p-メチルフェニル)-5-フェニルヒダントイン	500	5.60
アミトリプチリン	3000	0.01
アモバルビタール	100	0.05
カルバマゼピン	500	0.08
カルバマゼピン-10,11-エポキシド	1000	0.06
クロラゼプ酸	2000	0.03
クロルジアゼポキシド	2000	0.01
クロルプロマジン	2500	0.00
ジアゼパム	2000	0.02
エトスクシミド	1000	0.02
エトトイン	1000	0.17
グルテチミド	1000	0.00
5-(p-ヒドロキシフェニル)-5-フェニルヒダントイン(HPPH)	500	2.46
ヒダントイン	2000	0.02
イミプラミン	4000	0.01
メフェニトイン	3000	0.04
メフォバルビタール	1000	0.07
メトスクシミド	5000	0.01
オキサプロジン	500	0.10
2-フェニル-2-エチルマロンアミド	1000	0.01
ペントバルビタール	1000	0.03
フェノバルビタール	2000	0.00
フェンスクシミド	2000	0.04
p-ヒドロキシフェノバルビタール	2000	0.00
プリミドン	1000	0.04
プロメタジン	1500	0.01
セコバルビタール	2000	0.02
バルプロ酸	7000	0.00

3．その他

1）検量用物質には、ナノピア®用TDMキャリブレーター（当社品）を使用してください。

2）測定範囲に関する注意

検体の濃度が測定範囲を超える場合は、別売の専用希釈液（当社品）で希釈して再測定してください。

用法・用量（操作法）

1．試薬の調製法

試薬①：PHT抗体液①をそのまま使用します。

試薬②：PHTラテックス試液②をそのまま使用します。

本品を使用する前にはPHTラテックス試液②の試薬ボトルを静かに転倒混和して使用してください。

又、泡立ちのないことを確認の上、使用してください。

2．測定（操作）法

本品は各種の自動分析装置に使用されますので、その操作法の一例を示します。

検体 2μL ＋ 試薬① 270μL → 37℃ 270秒 → 試薬② 100μL → 37℃ 70秒 → 測定（吸光度Ⅰ※）

→ 37℃ 247秒 → 測定（吸光度Ⅱ※）

→ 濃度計算

※吸光度Ⅰ,Ⅱ：700nmの吸光度

検量用物質：ナノピア®用TDMキャリブレーター（当社指示値）

測定結果の判定法

1．参考基準範囲

フェニトインの治療有効濃度は、成人で10～20μg/mL、小児で6～14μg/mL[2)～7)]であると報告されていますが、患者の臨床所見や他の検査結果と合わせて測定結果を評価してください。

また、統計学的に十分な検体数を用いて、血中のフェニトイン濃度を測定し、各施設でのフェニトインの治療有効濃度を求めることを推奨します。

2．検体により、検体中の目的成分以外の物質との反応や妨害反応を生じることがあります。測定値や測定結果に疑問がある場合は、再検査や希釈再検査、あるいは他の検査方法により確認してください。

性能＊

1．感度

1）標準液（0μg/mL）の１分間当りの吸光度変化量は0.065～0.205

2）標準液（0μg/mL）と標準液（2.5μg/mL）の１分間当りの吸光度変化量の比は60～95%

2．正確性　測定期待値の80～120%

3．同時再現性　変動係数10%以下

（1.～3.までの試験方法は弊社試験方法による）

4．測定範囲（7170S形日立自動分析装置による）

0.7～40μg/mL

5．相関性

1）血　清　N＝65　r＝0.997　$y=1.03x+0.06$

対照法：既承認体外診断用医薬品（酵素免疫法）

2）血　漿　N＝98　r＝0.995　$y=0.95x+0.16$

対照法：既承認体外診断用医薬品（酵素免疫法）

6．較正用標準物質

フェニトイン（米国薬局方）

使用上又は取扱い上の注意

1．取扱い上（危険防止）の注意

1）検体はHIV、HBV、HCV等の感染の恐れがあるものとして取り扱ってください。検査にあたっては感染の危険を避けるため使い捨て手袋を着用し、また口によるピペッティングを行わないでください。

2）PHT抗体液①及びPHTラテックス試液②には防腐剤としてアジ化ナトリウムが含まれておりますので、誤って目や口に入ったり、皮膚に付着した場合は速やかに水で洗い流す等の応急処置を行い、必要であれば医師の手当てを受けてください。

2．使用上の注意

1）本品は凍結を避け、貯法に従い保存してください。凍結させた試薬は、品質が劣化して正しい結果が得られないことがありますので使用しないでください。

2）使用期限を過ぎた試薬は、測定値の信頼性を保証しかねますので、使用しないでください。

3）試薬を継ぎ足して使用することは避けてください。

4）ロットの異なる試薬は、組み合わせて使用しないでください。

5）測定は直射日光を避けて行ってください。

3．廃棄上の注意

1）使用済の検体及び検体容器などを廃棄する前に0.1％濃度以上の次亜塩素酸ナトリウム溶液に１時間以上浸すか、又はオートクレーブ（121℃、20分間）で処理してください。

2）検体又は検体を含む溶液が飛散した場合、感染を防止するため、0.1％濃度以上の次亜塩素酸ナトリウム溶液等でよく拭き取ってください。

3）試薬及び処理した検体などを廃棄する場合には、廃棄物に関する規定に従い、医療廃棄物又は産業廃棄物などとして処理してください。

4）試薬の廃棄にあたっては、水質汚濁防止法等の規制に留意してください。

5）PHT抗体液①及びPHTラテックス試液②には、防腐剤としてアジ化ナトリウムが含まれています。アジ化ナトリウムは鉛管、銅管と反応して爆発性の強い金属アジドを生成することがありますので、廃棄の際は大量の水と共に洗い流してください。

4．その他の注意

容器等は他の目的に転用しないでください。

貯法、有効期間＊＊

1．貯　　法　　2～8℃

2．有効期間　　製造後19ヵ月間

（使用期限は外装に記載してあります。）

包装単位

名　　称		包　装
ナノピア® TDM フェニトイン	PHT抗体液①	54mL×1
	PHTラテックス試液②	20mL×1

本品の構成試薬には別包装があります。弊社までお問い合わせください。

主要文献＊

1）Buchthal F., Lennox-Buchthal M. A.：Diphenylhydantoin：Relation of anticonvulsant effect to concentration in serum, in Woodbury, D. M., Penry J. K., Schmidt K. P.（eds）：Antiepileptic Drugs, Raven Press, New York, pp. 193-209, 1972.

2）Finn A. L., Olanow C. W.：Phenytoin：Therapeutic use and serum concentration monitoring, in Taylor, W. J., Fin, A. L.,（eds）：Individualizing Drug Therapy：Practical Application of Drug Monitoring, Vol 2, Gross, Townsend, Frank, Inc., New York, pp. 63-85, 1981.

3）Jusko W. J.：Bioavailability and disposition kinetics of phenytoin in man, in Kellaway, P., Petersen, I.（eds）：Quantitative Analytic Studies in Epilepsy, Raven Press, New York, pp. 115-136, 1976.

4）Kutt H.：Diphenylhydantoin：Relation of plasma levels to clinical control, in Woodbury, D. M., Penry, J. K., Schmidt, K. P.,（eds）：Antiepileptic Drugs. Raven Press, New York, pp. 211-218, 1981.

5）Buchthal F., Svensmark O.：Serum concentrations of diphenylhydantoin（Phenytoin）and phenobarbital and their relation to therapeutic and toxic effects, Psychiat. Neurol. Neurochir., **74**：117-136, 1971.

6）Sohn R. S., Ferrendelli J. A.：Inhibition of Ca transport into rat brain synaptosomes by Diphenylhydantoin（DPH）, J. Pharmacol. Exp. Ther., **185**：272-275, 1973.

7）Penry J. K., Newmark M. E.：The use of anti-epileptic drugs, Ann. Of Intern. Med., **90**：207-218, 1979.

8）澤田威男、他：医学と薬学　51（1）, 131-141（2004）

9）積水メディカル株式会社　社内データ

お問い合わせ先

積水メディカル株式会社
学術担当
電話番号　0120-249-977
FAX番号　0120-247-477

製造販売元　積水メディカル株式会社
東京都中央区日本橋三丁目13番5号